



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Malignes Melanom, gezielte Therapie und Immuntherapie – Der Weg zum Erfolg

Goldinger, Simone M ; Blank, Christian U

Abstract: Dank der Zulassung neuer Therapieansätze konnte die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms in den letzten Jahren weiterentwickelt werden. Patienten mit metastasiertem Melanom, die sich einer Immuntherapie und/oder zielgerichteten Therapie unterziehen, können jetzt auf ein langfristiges Überleben hoffen. Während für genetisch zielgerichtete Therapien gute Biomarker existieren, besteht bei den Immuntherapien noch Forschungsbedarf. Wahrscheinlich ist eine Kombination unterschiedlicher Marker erforderlich. Künftig müssen Patienten eindeutig identifiziert werden, die langfristig von den aktuellen Mono- und Zweifachtherapien sowie neuen Kombinationen profitieren, um die Wirksamkeit weiter zu verbessern und die Toxizität zu reduzieren.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-125857>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Goldinger, Simone M; Blank, Christian U (2016). Malignes Melanom, gezielte Therapie und Immuntherapie – Der Weg zum Erfolg. *Dermatologie Praxis*:2-7.

Fokus – Hautkrebs

Fokus – Hautkrebs Französisch

Malignes Melanom, gezielte Therapie und Immuntherapie – Der Weg zum Erfolg

Malignes Melanom, gezielte Therapie und Immuntherapie – Der Weg zum Erfolg Franz

Simone M. Goldinger, Christian U. Blank

- **Dank der Zulassung neuer Therapieansätze konnte die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms in den letzten Jahren weiterentwickelt werden.**
 - **Patienten mit metastasiertem Melanom, die sich einer Immuntherapie und/oder zielgerichteten Therapie unterziehen, können jetzt auf ein langfristiges Überleben hoffen.**
 - **Während für genetisch zielgerichtete Therapien gute Biomarker existieren, besteht bei den Immuntherapien noch Forschungsbedarf. Wahrscheinlich ist eine Kombination unterschiedlicher Marker erforderlich.**
 - **Künftig müssen Patienten eindeutig identifiziert werden, die langfristig von den aktuellen Mono- und Zweifachtherapien sowie neuen Kombinationen profitieren, um die Wirksamkeit weiter zu verbessern und die Toxizität zu reduzieren.**
-
- *Dank der Zulassung neuer Therapieansätze konnte die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms in den letzten Jahren weiterentwickelt werden.*
 - *Patienten mit metastasiertem Melanom, die sich einer Immuntherapie und/oder zielgerichteten Therapie unterziehen, können jetzt auf ein langfristiges Überleben hoffen.*
 - *Während für genetisch zielgerichtete Therapien gute Biomarker existieren, besteht bei den Immuntherapien noch Forschungsbedarf. Wahrscheinlich ist eine Kombination unterschiedlicher Marker erforderlich.*
 - *Künftig müssen Patienten eindeutig identifiziert werden, die langfristig von den aktuellen Mono- und Zweifachtherapien sowie neuen Kombinationen profitieren, um die Wirksamkeit weiter zu verbessern und die Toxizität zu reduzieren. Französisch.*

■ Das metastasierte Melanom stellt in der klinischen Praxis eine erhebliche Herausforderung dar. In der Vergangenheit galt die Erkrankung, für die nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung standen, als unheilbar. Bis vor zehn Jahren lag das mittlere Gesamtüberleben von unbehandelten Patienten mit metastasiertem Melanom bei 9 bis 12 Monaten [1]. In einer historischen Kohorte mit 2100 Patienten betrug das mittlere Gesamtüberleben der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, ausgenommen Patienten mit Metastasen im Gehirn, 6,2 Monate (95%-KI, 5,9 Monate bis 6,5 Monate). Von diesen waren 25,5% (95%-KI, 23,6% bis 27,4%) nach 1 Jahr am Leben [2]. In einer anderen Kohorte lebten 5 Jahre nach Diagnosestellung lediglich noch 15% der Patienten [3]. Vor kurzem wurden 152422 Patienten mit malignem Melanom, die im Rahmen von verschiedenen randomisierten klinischen Studien und monozentrischen Beobachtungsstudien zwischen 1978 und 2011 behandelt wurden, einem Review unterzogen und auf das stadienspezifische Überleben sowie die Rezidivrate hin ausgewertet [4]. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben in Stadium IV lag in einem Bereich von 9% bis 28% [4]. Das Auftreten von Metastasen im Gehirn bei metastasiertem Melanom erweist sich als zusätzliches Problem. Die Prognose erfährt eine weitere Verschlechterung, während die Lebensqualität dramatisch sinkt [5,6].

Mit der Einführung neuer Therapieoptionen bei fortgeschrittenem Melanom keimt neue Hoffnung für Patienten und deren behandelnde Ärzte. Nach Jahren des Stillstands mit Therapien ohne Auswirkung auf das Überleben, sorgen neue Wirkstoffe wie Checkpoint- und Kinase-Inhibitoren für eine Erweiterung des Therapiespektrums für Melanom-Patienten. Heute zählen die Immuntherapie und die zielgerichtete Therapie dank zahlreicher, mit positiven Ergebnissen abgeschlossenen Pivotal-Studien zur Standardbehandlung bei Melanom-Patienten [7–11].

Zielgerichtete Krebstherapien

Das Melanom ist eine heterogene Krebserkrankung, die aufgrund ihrer molekularen Eigenschaften wie folgt eingeteilt werden kann: Melanome mit (i)

BRAF-Mutation, (ii) NRAS-Mutation, (iii) NF-1-Mutation und (iv) Fehlen dieser drei Mutationen (dreifacher Wildtyp) [12,13]. Dem Vorhandensein von aktivierenden BRAF-Mutationen bei circa 50% aller Melanom-Fälle wird in der Wissenschaft erhebliche Aufmerksamkeit gewidmet. Tatsächlich werden bei Melanom-Patienten mit BRAF-Mutation durch Suppression des MAPK (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kaskade)-Signalwegs mithilfe von niedermolekularen Wirkstoffen wie selektiven BRAF- und MEK-Inhibitoren gute Behandlungserfolge verzeichnet. Sowohl BRAF- als auch MEK-Inhibitoren haben als Monotherapie ihre positive Wirkung auf das Überleben dieser ausgewählten Patientenpopulation mit fortgeschrittenem Melanom unter Beweis gestellt [9,10,14–17]. Als Kombinationstherapie bei Melanom mit BRAF-Mutation verabreicht, verlängerten sie darüber hinaus sowohl das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) als auch das Gesamtüberleben (overall survival, OS), bei gleichzeitiger Verzögerung der Entwicklung von Resistenzmechanismen [18,19]. Aktuelle Daten für die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib zeigen ein 2-Jahres-PFS von 30% und ein 3-Jahres-PFS von 22%, ausserdem ein 1-Jahres-OS von 74%, ein 2-Jahres-OS von 52% und ein 3-Jahres-OS von 44% [20]. Dies macht deutlich, dass nicht nur die Immuntherapie, sondern auch die zielgerichtete Therapie für ein dauerhaftes Ansprechen in einer Untergruppe von Patienten sorgen kann. Insbesondere bei Patienten mit geringer Tumorbeltung, niedrigen LDH-Spiegeln und einer hohen Gesamtmutationslast scheint man mit einem längeren OS rechnen zu können [20,21]. Zudem wurden unter der Kombination aus Vemurafenib und Cobimetinib vergleichbare Ansprechraten bei einem mittleren PFS von 9,9 Monaten und 9-Monats-Überlebensraten von 81% gezeigt [22]. Das 2-Jahres-OS betrug 48%, wobei das mittlere OS nach einem durchschnittlichen Follow-up von 18,5 Monaten noch nicht erreicht wurde [23]. Schliesslich hat sich auch die Kombination aus Encorafenib und Binimetinib als viel versprechend erwiesen; die Angaben zum Überleben werden in Kürze vorgelegt [24].

Wirksame Alternative

Jüngere Daten legen nahe, dass die zielgerichtete Therapie auch für Patienten mit NRAS-Mutation eine Option darstellen kann [25]. Der selektive MEK-Inhibitor Binimetinib ging gegenüber Dacarbazin mit einem längeren PFS bei Melanom-Patienten mit NRAS-Mutation einher [17] und gilt daher als wirksame Alternative für diese Population. Interessanterweise scheinen Patienten, die zuvor mit einer Immuntherapie behandelt wurden, besser auf MEK-Inhibition anzusprechen. Dies lässt vermuten, dass eine Wechselwirkung zwischen gezielter Therapie und Immuntherapie besteht. Eine Reihe weiterer Publikationen enthalten Angaben zur immunstimulierenden Wirkung von Kinase-Inhibitoren [26, 27]. Kontrollierte klinische Studien werden diesen Aspekt in naher Zukunft näher beleuchten und weitere Erkenntnisse zur potenziell immunogenen Wirkung von Kinase-Inhibitoren liefern. Ausserdem soll geklärt werden,

wie sich die zielgerichtete Therapie im Zeitalter der Immuntherapie am besten einsetzen lässt.

Immuntherapien

Charakteristisch für das Melanom sind genetische und epigenetische Auffälligkeiten, aus denen Antigene hervorgehen, die das Immunsystem nutzen kann, um Melanomzellen von Melanozyten zu unterscheiden [28,29]. Lange Jahre waren die Biologika IL-2 und Interferon-alpha (IFN-alpha) die einzigen Substanzen, die bei einer kleinen Untergruppe von Melanompatienten einen geringen klinischen Nutzen erkennen liessen [30, 31]. Seitdem in zwei Phase-III-Studien nachgewiesen wurde, dass sich die Blockade des CTLA-4-Checkpoints durch den monoklonalen Antikörper Ipilimumab positiv auf das langfristige Überleben bei Patienten mit metastasiertem Melanom auswirkt, hat hier ein Paradigmenwechsel stattgefunden. Es wurde ein dauerhaftes Ansprechen beobachtet, das bei etwa 20% der Patienten bis zu 10 Jahre anhielt [6,7,32]. Seit diesen wegweisenden Studien und der Zulassung von Ipilimumab durch die FDA und EMA boomt die Immuntherapie-Forschung, bei der unterschiedliche Checkpoint-Inhibitoren im Mittelpunkt stehen. Besonderes Interesse kommt hierbei der Blockade der PD-1/PD-L1-Interaktion zu. PD-1 ist ein inhibitorischer Rezeptor auf der T-Zelle, der infolge der Wechselwirkung mit dem PD-1-Liganden auf den Tumorzellen die Effektorfunktionen der T-Zelle verändert. Während von der CTLA-4-Blockade angenommen wird, dass sie zu einem gesteigerten Ansprechen der tumorspezifischen T-Zellen führt, geht man bei der PD-1-Blockade davon aus, dass in erster Linie die Aktivität eines bereits tumorresistenten T-Zellen-Pools angeregt wird. Unter den beiden von FDA und EMA zugelassenen PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab wurden beeindruckende Ansprechraten und günstigere Überlebenskurven (im Vergleich zu Ipilimumab) verzeichnet, wobei ein Teil der Patienten längerfristig ansprach [11, 33–35]. Unter Pembrolizumab betragen die 1-, 2- und 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten je 73%, 50% bzw. 40% bei einem mittleren OS von 24 Monaten [36]. Eine vergleichbare Wirksamkeit wurde unter Nivolumab gezeigt. Hier wurden jeweils 63%, 48%, 42%, 35% bzw. 34% für die 1-, 2-, 3-, 4- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate berichtet; das mittlere Gesamtüberleben betrug 17 Monate [37].

Wirkstoffkombinationen

Während die Checkpoint-Inhibition durch Blockade von PD-1 auch beim Schleimhautmelanom ihre klinische Aktivität unter Beweis stellte [38], konnte unter Monotherapie mit CTLA-4- oder PD-1-Blockade kein Effekt auf Aderhautmelanome beobachtet werden [39,40] und sollte daher bei dieser Erkrankung ausserhalb von (Kombinations-)Studien nicht zum Einsatz kommen.

Neben Monotherapien werden jetzt auch Therapiestrategien mit Wirkstoffkombinationen intensiv erforscht. Insbesondere die Kombinationen aus PD-1-Antikörpern und CTLA-4-Antikörpern haben eine solide und ausgesprochen synergistische Wirkung an den Tag gelegt [41]. Mit einer Gesamtansprechraten

von 57% und einer PFS-Rate von 49% bzw. 46% für 12 bzw. 18 Monate erweist sich diese Kombinations-therapie als klar überlegen gegenüber einer Mono-therapie mit Ipilimumab [41]. Leider geht dieser Nutzen mit einer signifikant höheren und klinisch relevanten Rate von Toxizitäten 3. und 4. Grades einher. Eindeutige Marker, die für die bevorzugte Anwendung einer Mono-PD-1-Blockade gegenüber der Kombinationstherapie sprechen, existieren bis dato nicht [42] (siehe auch Abschnitt Biomarker.)

Interessanterweise scheint das Ansprechen auf eine Immuntherapie auch dann von Dauer zu sein, wenn die Therapie unterbrochen wird, sei es wegen Toxizität oder weil bei den Patienten eine Komplettremission eingetreten ist, deren Rezidivrate sehr niedrig ist [36].

Gegenwärtig werden in zahlreichen klinischen Studien verschiedene Kombinationen von Checkpoint-Inhibitoren untersucht, um eine noch bessere Wirksamkeit zu erzielen und toxische Effekte zu reduzieren. Daneben werden auch andere Kombinationsstrategien wie die Kombination von zielgerichteter und Immuntherapie erforscht.

Biomarker

Es wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, um den Wirkmechanismus von Immuntherapien zu beschreiben und prädiktive Marker für das Ansprechen beim Menschen zu identifizieren. Dennoch fehlt es nach wie vor an soliden Biomarkern für die Immuntherapie. Daten aus Phase-III-Studien, in denen auch potenzielle Biomarker erfasst werden sowie aus retrospektiven Analysen grösserer Patientenkohorten, werden weitere wichtige Informationen zur Anwendung von Biomarkern liefern.

Obwohl eine Expression von PD-L1 durch den Tumor auf eine höhere Ansprechrate, längeres PFS und längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu Tumoren ohne PD-L1-Expression hinzudeuten scheint [17,43], muss die PD-L1-Expression, aufgrund ihrer heterogenen Natur und der Abhängigkeit von der Biopsiestelle sowie den zahlreichen verfügbaren Färbeassays, weiter standardisiert werden. Darüber hinaus hilft sie dem Kliniker nicht bei der Entscheidungsfindung, da PD-L1-positive Patienten über alle Therapieoptionen hinweg – CTLA-4-Blockade, PD-1/PD-L1-Blockade sowie die Kombination dieser Wirkstoffe – höhere Ansprechraten aufweisen.

Aufgrund der multifaktoriellen Natur der Wechselwirkungen zwischen Tumor und Immunsystem wird man wahrscheinlich nur mit kombinierten Biomarker-Assays aufdecken können, auf welche Aspekte dieser Interaktionen man sich im Einzelfall konzentrieren sollte [44].

Jüngst wurde vorgeschlagen, zur individuellen Anpassung der Therapiewahl eine Kombination aus Markern heranzuziehen, die mittels Tumorgenomik, Immunhistochemie und Standard-Assays mit peripherem Blut-Kompartiment gewonnen wurden [45]. Ein solches Krebs-Immunogramm soll dazu beitragen, Therapieentscheidungen in einem dynamischen und sich verändernden Kontext zu erleichtern. Darin enthalten sind Parameter, welche über die Tumor-Fremdartigkeit, den allgemeinen Immunstatus, die Infil-

tration von Immunzellen in den Tumor, das Fehlen lokaler Inhibitionsfaktoren und eines inhibitorischen Tumor-Stoffwechsels, die Tumor-Erkennung und Empfindlichkeit gegenüber Immuneffektoren bestimmen [45]. Es wurden weitere Prognosemodelle für mit Pembrolizumab behandelte Melanompatienten vorgeschlagen, darunter solche mit Einbeziehung von Baseline-Faktoren. In einem dieser Modelle, in dem vier Baseline-Merkmale benutzt wurden, nämlich das Muster der viszeralen Metastasen, LDH-Konzentration im Serum, relative Lymphozytenzahl und relative Eosinophilenzahl, konnte eine Patienten-Untergruppe mit hervorragender Prognose identifiziert werden [46]. Eine andere Gruppe schlug mit der Verwendung klinischer Merkmale wie LDH-Serumkonzentration, Vorbehandlung mit Ipilimumab, Geschlecht und Vorhandensein von Lebermetastasen einen ähnlichen Immunscore vor. Ziel war die Ermittlung von Patienten, die wahrscheinlich auf eine Therapie mit PD-1-Antikörpern ansprechen [47,48]. Schliesslich fiel einer weiteren Gruppe ein Zusammenhang zwischen Leistungsstatus, LDH-Konzentration im Serum, Lymphozytenzahl und C-reaktivem Protein (CRP) einerseits und dem Überleben bei mit Pembrolizumab behandelten Melanompatienten andererseits auf [49]. CRP ist ein häufig verwendeter Marker zur Bestimmung von Entzündungsprozessen wie sie auch bei Tumoren beobachtet werden. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden Daten von Mäusen vorgelegt, wonach die Blockade der tumorbedingten Entzündung zu einer Veränderung der lokalen Tumorumgebung führte und die T-Zell-vermittelte Tumorkontrolle verbesserte [50].

All diesen Untersuchungen kommt vor dem Hintergrund einer wachsenden Anzahl an Therapiestrategien mit Wirkstoffkombinationen grosse Bedeutung zu und sie erleichtern die Beratung von Patienten im Hinblick auf die Entscheidung für eine Mono- oder Kombinationstherapie. Darüber hinaus muss unbedingt ermittelt werden, ob eine Veränderung von Faktoren in eine günstigere Richtung mit einem besseren Ansprechen auf die Immuntherapie verbunden ist.

Zukunft

Auf diesem hoch innovativen Gebiet lassen sich nur schwerlich kommende Entwicklungen vorhersagen. Einige Fragestellungen müssen jedoch aufgegriffen werden, um eine Verbesserung des langfristigen Nutzens zu erreichen und die toxischen Nebenwirkungen zu reduzieren.

1. Wir müssen Algorithmen für eine individuelle Immuntherapie entwickeln, die uns in die Lage versetzen, herauszufinden, welche Patienten von einer Monotherapie mit CTLA-4- oder PD-1-Inhibitoren profitieren und welche für eine Kombinations-therapie in Frage kommen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht klar, ob langfristig überlebende Patienten nach Ipilimumab-Therapie zur gleichen Subgruppe gehören wie langfristig profitierende Patienten nach PD-1/PD-L1-Inhibition.
2. Wir müssen ein optimales Kombinationsschema entwickeln. Neue Daten lassen vermuten, dass Ipilimumab und PD-1-Inhibition in unterschiedlicher

Dosierung oder sequentiell kombiniert werden können [51,52], so dass die Wirksamkeit bei gleichzeitiger Reduktion der Toxizität erhalten bleibt. Diese Erkenntnisse würden nicht nur den behandelten Patienten zugutekommen, sondern auch Optionen für Dreifach- oder Vierfach-Therapien eröffnen.

3. Die Frage wird nicht mehr lauten, ob eine zielgerichtete Therapie oder eine Immuntherapie zum Einsatz kommt, sondern in welcher Reihenfolge oder Kombination diese Therapieoptionen angewendet werden. Frühe klinische Daten legen nahe, dass eine Kombination von BRAF+MEK-Inhibition mit PD-1/PD-L1-Blockade unbedenklich ist [53–55]. Jedoch ist nicht klar, ob die Wirkstoffe kontinuierlich oder intermittierend kombiniert werden sollten. Wir haben eine Studie konzipiert, die dieser Frage zumindest teilweise nachgeht (ImPembBra-Studie NCT02625337).

4. Eine Modulation der Tumorumgebung mit dem Ziel, die Infiltration von CD8-T-Zellen anzuregen (dieser Marker ist eng mit einem besseren Ergebnis der PD-1-Blockade verknüpft [56]), könnte einer der nächsten Schritte sein. Tatsächlich wurde in präklinischen Modellen mit Pankreastumoren ein Anstieg der CD8-Infiltration und ein verbessertes Ansprechen auf die PD-1-Blockade gezeigt, nachdem das Stroma mit FAK (fokale Adhäsionskinase)-Inhibitoren ins Visier genommen wurde [57]; dies wird derzeit in einer Phase-I-Studie untersucht. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Modulation von Tumor-Immuninfiltraten, wie beispielsweise Tumor-assoziierte Makrophagen (TAM) durch CSF-R1-Inhibition, regulatorische B-Zellen durch Depletion und Maturationsinhibition der B-Zellen oder Inhibition von Tumor-assoziierten Neutrophilen, eine Verbesserung der Effektorfunktionen von T-Zellen in präklinischen Modellen bewirkt, und sie wird in absehbarer Zeit für Kombinationstherapien unter anderem bei Melanom eingesetzt werden [58–60].

5. Werden all diese Wirkstoffe in einem früheren Krankheitsstadium eingesetzt, wie Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab in der adjuvanten Therapie [61, 62] (EORTC 1325-Studie, NCT02362594) oder die Kombination in einem (neo)adjuvanten Szenario (OpACIN-Studie, NCT02437279), können die Therapieerfolge bei allen Melanompatienten weiter verbessert werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich innerhalb der letzten zehn Jahre in der Melanomtherapie ein tiefgreifender Wandel vollzogen hat. Aktuelle Entwicklungen sorgen für weitere Bewegung auf diesem Gebiet und wir gehen davon aus, dass das Melanom eine der ersten Tumorerkrankungen sein wird, für die individualisierte Therapien mit unterschiedlichen Kombinationen aus Immuntherapien und/oder zielgerichteten Therapien eingesetzt werden. Die Tumorerkrankung wird auch in den kommenden zehn Jahren Modellcharakter im Hinblick auf derartige Ansätze haben. Sie werden nach und nach auch bei anderen Tumorerkrankungen untersucht werden, wie dies bereits jetzt bei Lungenkrebs, Nierenzellkarzinom, Morbus Hodgkin und anderen geschieht.



Dr. med. Simone M. Goldinger

Dermatologische Klinik
UniversitätsSpital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich
simone.goldinger@usz.ch



Prof. Dr. med. Christian U. Blank

Department of Medical Oncology and Division of Immunology
The Netherlands Cancer Institute
Plesmanlaan 121
1066CX Amsterdam, Niederlande
c.blank@nki.nl

Literatur:

1. Haffner, A.C., et al.: The prognosis of primary and metastasising melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2,495 patients. *Br J Cancer*, 1992; 66(5): 856–61.
2. Korn, E.L., et al.: Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*, 2008; 26(4): 527–34.
3. Falkson, C.I., et al.: Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1998; 16(5): 1743–51.
4. Svedman, F.C., et al.: Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe – a systematic review of the literature. *Clin Epidemiol*, 2016; 8: 109–22.
5. Davies, M.A., et al.: Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*, 2011; 117(8): 1687–96.
6. Schadendorf, D., et al.: Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2015; in press: p. editorial doi: 10.1200/JCO.2014.59.5041.
7. Hodi, F.S., et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010; 363(8): 711–23.

8. Weber, J.S., et al.: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015; 16(4): 375–84.
9. Chapman, P.B., et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011; 364(26): 2507–16.
10. Hauschild, A., et al.: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2012; 380(9839): 358–65.
11. Robert, C., et al.: Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2015.
12. Curtin, J.A., et al.: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*, 2005; 353(20): 2135–47.
13. Cancer Genome Atlas, N., Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*, 2015; 161(7): 1681–96.
14. McArthur, G.A., et al.: Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF and BRAF mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*, 2014, 15(3): 323–32.
15. Hauschild, A., et al.: An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *ASCO Meeting Abstracts*, 2013; 31(15_suppl): 9013.
16. Flaherty, K.T., et al.: Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*; 2012.
17. Dummer, R., et al.: Results of NEMO: A phase III trial of binimetinib (BINI) vs dacarbazine (DTIC) in NRAS-mutant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*, 2016; 34(suppl; abstr 9500).
18. Haarberg, H.E. and K.S. Smalley, Resistance to Raf inhibition in cancer. *Drug Discov Today Technol*, 2014; 11: 27–32.
19. Welsh, S.J., et al., Resistance to combination BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: Where to next? *Eur J Cancer*, 2016; 62: 76–85.
20. Flaherty, K., et al.: Genomic analysis and 3-y efficacy and safety update of COMBI-d: A phase 3 study of dabrafenib (D) + trametinib (T) vs D monotherapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*, 2016; 34(suppl; abstr 9502).
21. Long, G.V., et al.: Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol*, 2016; 34(8): 871–8.
22. Larkin, J., et al.: Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*; 2014.
23. Atkinson, V., et al.: Improved overall survival (OS) with cobimetinib (COBI) + vemurafenib (V) in advanced BRAF-mutated melanoma and biomarker correlates of efficacy. Abstract presented at the 12th International Congress of the Society for Melanoma Research in San Francisco, California, 21 November 2015; 2015.
24. Sullivan, R.J., et al.: A phase Ib/II study of BRAF inhibitor (BRAFi) encorafenib (ENCO) plus MEK inhibitor (MEKi) binimetinib (BINI) in cutaneous melanoma patients naive to BRAFi treatment. *ASCO Meeting Abstracts*, 2015; 33(15_suppl): 9007.
25. Ascierto, P.A., et al.: MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2013; 14(3): 249–56.
26. Frederick, D.T., et al.: BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*, 2013; 19(5): 1225–31.
27. Wilmott, J.S., et al.: Selective BRAF inhibitors induce marked T-cell infiltration into human metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*, 2012; 18(5): 1386–94.
28. Heemskerk, B., P. Kvistborg, and T.N. Schumacher: The cancer antigenome. *EMBO J*, 2013; 32(2): 194–203.
29. Alexandrov, L.B., et al.: Deciphering signatures of mutational processes operative in human cancer. *Cell Rep*, 2013; 3(1): 246–59.
30. Rosenberg, S., et al.: Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b. *J Clin Oncol*, 1999; 85(5): 1060–1066.
31. Eggermont, A.M., et al.: EORTC 18991; Long-term adjuvant pegylated interferon-alpha2b (PEG-IFN) compared to observation in resected stage III melanoma, final results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2007; 25(18S (Supplement)): 8504.
32. Robert, C., et al.: Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*, 2011; 364(26): 2517–26.
33. Ribas, A., et al.: Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients (pts) with melanoma (MEL). *J Clin Oncol*, 2014; 32(5s): p. suppl: abstr LBA9000^.
34. Ribas, A., et al.: Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015.
35. Topalian, S.L., et al.: Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*, 2014; 32(10): 1020–30.
36. Robert, C., et al.: Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol*, 2016; 34(suppl; abstr 9503).
37. Hodi, S.F., et al.: Durable, longterm survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. Presented at AACR2016, La Nouvelle Orleans Ballroom, Morial Convention Center 2016(abstract CT001).
38. Larkin, J., et al.: Efficacy and safety of Nivolumab (NIVO) monotherapy in the treatment of advanced mucosal melanoma (MEL) - Society for Melanoma Research 2015 Congress. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2015; 28(6): 753-826.
39. Zimmer, L., et al.: Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naive patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One*, 2015. 10(3): e0118564.
40. Tsai, K.K., et al.: Efficacy and safety of programmed death receptor-1 (PD-1) blockade in metastatic uveal melanoma (UM). *J Clin Oncol*, 2016; 34 (suppl; abstr 9507).
41. Larkin, J., et al.: Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 2015.
42. Wolchok, J.D., et al.: Updated results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *J Clin Oncol*, 2016. 34(suppl; abstr 9505).
43. Robert, C., et al.: Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*, 2015; 372(4): 320–30.

44. Topalian, S.L., et al.: Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2016; 16(5): 275–87.
45. Blank, C.U., et al.: CANCER IMMUNOLOGY. The «cancer immunogram». *Science*, 2016; 352(6286): 658–60.
46. Weide, B., et al.: Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab. *Clin Cancer Res*, 2016.
47. Nosrati, A., et al.: Derivation and validation of a prediction scale for response to PD-1 monotherapy. *J Clin Oncol*, 2016; 34(suppl; abstr 9514).
48. Tume, P.C., et al.: Non-Response to Anti-PD-1 antibody in melanoma and non-small cell lung cancer-association with clinical variables. *J Clin Oncol*, 2016. submitted.
49. Rozeman, E.A., et al.: Correlation between baseline characteristics and clinical outcome of patients with pretreated advanced melanoma who received pembrolizumab (PEMBRO) in an expanded access program (EAP). *J Clin Oncol*, 2016; 34 (suppl; abstr e21058).
50. Zelenay, S., et al.: Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity. *Cell*, 2015; 162(6): 1257–70.
51. Rozeman, E.A., et al.: Retrospective analysis of patients with advanced melanoma treated with short course of anti-CTLA4 directly followed by anti-PD-1. *J Clin Oncol*, 2016; 34(suppl; abstr e21011).
52. Long, G.V., et al.: Pembrolizumab (pembro) plus ipilimumab (ipi) for advanced melanoma: Results of the KEYNOTE-029 expansion cohort. *J Clin Oncol*, 2016; 34(suppl; abstr 9506).
53. Rohlfs, M., et al.: BRAF with or without MEK inhibition plus PD-1 checkpoint blockade for the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2016; 2016(suppl; abstr 9548).
54. Long, G.V., et al.: Phase 2 study of the safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) in combination with dabrafenib (D) and trametinib (T) for advanced melanoma (KEYNOTE-022). *J Clin Oncol*, 2016; 34(suppl; abstr TPS9596).
55. Barcena, E., et al.: Responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving anti-PD1/PDL1 therapy alone or combined with BRAF inhibitors. *J Clin Oncol*, 2016; 34(suppl; abstr 9546).
56. Tume, P.C., et al.: PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*, 2014; 515(7528): 568–71.
57. Jiang, H., et al.: Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy. *Nat Med*, 2016.
58. Ries, C.H., et al.: Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell*, 2014; 25(6): 846–59.
59. Gunderson, A.J., et al.: Bruton Tyrosine Kinase-Dependent Immune Cell Cross-talk Drives Pancreas Cancer. *Cancer Discov*, 2016; 6(3): 270–85.
60. Coffelt, S.B., et al.: IL-17-producing gammadelta T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. *Nature*, 2015; 522(7556): 345–8.
61. Eggermont, A.M., et al.: Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015; 16(5): 522–30.
62. Weber, J., et al.: A Phase III study (CheckMate 238) of adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage IIIB/c or stage IV melanoma (MEL) in patients (pts) at high risk for recurrence. *J Immunother Cancer*. 2015;3(Suppl 2):P166. doi:10.1186/2051-1426-3-S2-P166.